

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem

Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

— Abteilung für Experimentelle Pathologie —

Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Enzymhistochemische Untersuchungen quarzinduzierter Läsionen im Abdominalbereich und in den regionären Lymphknoten bei Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gabriele Blochmann

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf

und dem

Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipkötter

- Abteilung für Experimentelle Pathologie -

Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Enzymhistochemische Untersuchungen quarzinduzierter
Läsionen im Abdominalbereich und in den regionären
Lymphknoten bei Ratten

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gabriele Blochmann

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Professor Dr. med. M. Straßburg

Referent:

gez. Professor Dr. med. W. Hilscher

Korreferent:

gez. Professor Dr. med. H. G. Goslar



Meinen lieben Eltern

Ich schreibe dir diese Zeilen, weil ich dich
immer noch sehr liebe und dich sehr vermissen.
Ich hoffe, du bist glücklich und gesund.
Ich habe dich sehr lieb und ich werde dich
immer noch sehr lieben.

Ich habe dich sehr lieb und ich werde dich
immer noch sehr lieben.

Meinen lieben Eltern

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig und ohne unerlaubte Hilfe und Hilfsmittel angefertigt und das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe; ferner, daß die Dissertationsschrift von keiner anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Die für die Arbeit notwendigen Tierversuche, sowie die histologischen und enzymhistochemischen Untersuchungen und deren Auswertung sind von mir selbst durchgeführt worden.

Düsseldorf, den 12. August 1980

Für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation danke ich besonders:

Herrn Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter, der in seinem Institut die für die Durchführung der Versuche erforderlichen Arbeitsplätze zur Verfügung stellte;

Herrn Professor Dr. med. Werner Hilscher für die Überlassung des Themas und seine Anregungen und Anleitungen bei der Abfassung der Arbeit;

Herrn Dr. rer. nat. Dieter Passia für seine Hilfe bei der Einarbeitung in die Problemstellung und Anwendung der enzymhistochemischen Methodik.

In dieser Dissertation sind geschützte Warennamen (Warenzeichen) nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Inhaltsübersicht

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	<u>1</u>
2. <u>Material und Methoden</u>	<u>3</u>
2.1 Versuchstiere	3
2.1.1 Methoden der Präparatgewinnung	3
2.2 Quarz	4
2.3 PVNO	4
2.4 Histologische Nachweismethode	4
2.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung	4
2.5 Enzymhistochemische Nachweismethoden	5
2.5.1 Hydrolasen	5
2.5.1.1 Alkalische Phosphatasen	5
2.5.1.2 Saure Phosphatasen	7
2.5.1.3 Thiaminpyrophosphatase	8
2.5.1.4 Adenosintriphosphatase	9
2.5.1.5 Unspezifische Esterasen	10
2.5.2 Oxidoreduktasen	12
2.5.2.1 Lactatdehydrogenase	12
3. <u>Ergebnisse</u>	<u>14</u>
3.1 Abdominalläsionen	14
3.1.1 Quarzgruppe ohne PVNO	14
3.1.1.1 Hämatoxylin-Eosin	14
3.1.1.2 Lactatdehydrogenase	14
3.1.1.3 Saure Phosphatasen	15
3.1.1.4 Adenosintriphosphatase	15
3.1.1.5 Alkalische Phosphatase	15
3.1.1.6 Thiaminpyrophosphatase	15
3.1.2 Quarzgruppe mit PVNO	16

3.1.2.1	Hämatoxylin-Eosin	16
3.1.2.2	Enzymmuster	16
3.2	Lymphknoten	17
3.2.1	Quarzgruppe ohne PVNO	17
3.2.1.1	Hämatoxylin-Eosin	17
3.2.1.2	Lactatdehydrogenase	17
3.2.1.3	Saure Phosphatasen	17
3.2.1.4	Adenosintriphosphatase	18
3.2.1.5	Thiaminpyrophosphatase	18
3.2.1.6	Alkalische Phosphatase	18
3.2.2	Quarzgruppe mit PVNO	18
3.2.2.1	Hämatoxylin-Eosin	18
3.2.2.2	Enzymmuster	19
3.3	Intratestikuläre Läsionen	19
3.3.1	Quarzgruppe ohne PVNO	19
3.3.2	Quarzgruppe mit PVNO	20
4.	<u>Diskussion</u>	<u>21</u>
5.	<u>Abbildungen</u>	<u>25</u>
6.	<u>Zusammenfassung</u>	<u>47</u>
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>51</u>

1. Einleitung

Der Mechanismus der schädigenden Wirkung von Quarz auf das Säugetiergewebe ist bis heute noch nicht restlos geklärt. Ein Teil des Quarzes liegt nach der Aufnahme in die Zelle - frei oder von einer Membran umhüllt - im peripheren Plasmabereich; ein anderer Teil lokalisiert sich in Lysosomen oder größeren Vakuolen, die in den Lysosomen gruppiert sind.

Unter dem Einfluß des Quarzes werden Veränderungen des Golgi-Feldes und eine Vermehrung der Ribosomen beobachtet. BRUCH (1970) nimmt an, daß Quarzpartikel mit der lysosomalen Membran der Makrophagen reagieren, denn in zahlreichen Versuchen wurde ein starker Effekt des Quarzes auf zelluläre Membranen nachgewiesen.

GRÜNSPAN und SCHLIPKÖTER (1974) sehen als erstes Phänomen einer Zellschädigung eine Änderung der Zellmembran-Funktion an. Als mögliche Erklärung hierfür kommt nach ihrer Auffassung entweder ein Eingriff in den Energiestoffwechsel oder eine Veränderung in der Lipoproteinstruktur der Zellmembran selbst in Betracht.

Eine solche Membranveränderung äußert sich in einer erhöhten Permeabilität für saure Farbstoffe und bestimmte Enzyme, wie z. B. Lactatdehydrogenase (so BECK et al., 1963; BECK, 1970; BECK und MANOJLOVIC, 1971; BECK et al., 1973).

Derart tiefgreifende Veränderungen in der Zelle müssen nahezu zwangsläufig auch Einfluß auf deren Stoffwechsel haben; möglich scheinen hier Auswirkungen auf den Metabolismus der Phospholipide, der energiereichen Phosphatverbindungen, der Kohlenhydrate, sowie des Kollagens und der Mucopolysaccharide zu sein. Wie von HILSCHER et al. (1979) und PASSIA et al. (1980) nachgewiesen wurde, können Zellschäden aufgrund enzymhistochemischer Untersuchungen früher erfaßt werden, als mit konventionellen

Methoden. Da mithin das Enzymbild von Zellen einerseits Einblick in den Zellstoffwechsel ermöglicht, andererseits Schädigungen von Zellen schon frühzeitig erkennen läßt, wurde bei den vorliegenden Untersuchungen über die Genetik der Quarz-fibrose als Untersuchungsmethode die Enzymhistochemie eingesetzt. Untersucht wurden sechs Enzyme, und zwar

- alkalische Phosphatasen (ALPasen),
- saure Phosphatasen (ACPasen),
- Adenosintriphosphatase (ATPase),
- Thiaminpyrophosphatase (TPPase),
- Lactatdehydrogenase (LDH) und
- unspezifische Esterasen.

Ziel der Arbeit war es, das Enzymbild der an der frühen Quarz-reaktion beteiligten Bindegewebszellen zu erfassen und dadurch das charakteristische Enzymmuster quarzinduzierter Läsionen bei der Ratte festzustellen. In Analogie zu früheren Versuchen mit anschließenden rein histologischen Untersuchungen wurde der Quarz für die Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit intra-peritoneal verabreicht. Tiere einer zweiten Versuchsgruppe erhielten zusätzlich zur Quarzapplikation PVNO.

Zur Auswertung kamen die im Omentumbereich entstandenen quarz-induzierten Abdominalläsionen, sowie die in den regionären Lymphknoten entstandenen quarztypischen Bezirke*). Um die Neuentstehung von Gefäßen studieren zu können, wurden nach Abschluß dieser Untersuchungen zusätzliche intratestikuläre Injektionen vorgenommen,

*) In Abweichung zum Menschen zählen bei der Ratte auch die Mediastinallymphknoten zu den regionären Lymphknoten des Abdominalbereiches. (WEBER et al., 1973).

2. Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um Albino-Ratten vom Stamm Wistar W. U., die aus der zentralen Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf stammten. Die Tiere wurden bei Tag- und Nachtgleichheit (12 Stunden Tag, 12 Stunden Nacht) gehalten. Bei Versuchsbeginn hatten sie ein Alter von 60 bis 70 Tagen; ihr Gewicht schwankte zwischen 180 und 220 Gramm.

Die erste Gruppe der Versuchstiere bestand aus 32 weiblichen, die zweite aus 18 männlichen Wistar-Ratten.

2.1.1 Methoden der Präparatgewinnung

Die Gruppe A (Quarz-Gruppe) - 16 weibliche, 9 männliche Tiere -, erhielt eine einmalige intraperitoneale bzw. intratestikuläre Gabe Dörentruper Quarz (DQ 12), und zwar die Weibchen 50 mg, gelöst in 2 ml NaCl (0,9 %), die Männchen 5 mg, gelöst in 0,1 ml NaCl (0,9 %).

Den Tieren der Gruppe B (Quarz-plus-PVNO-Gruppe) wurde gleichfalls Quarz appliziert, der aber in einer PVNO-haltigen Suspension gelöst worden war. Die Weibchen erhielten 50 mg, gelöst in 2 ml 2 %iger PVNO-Suspension, intraperitoneal, die Männchen 5 mg Quarz, gelöst in 0,1 ml 2 %iger PVNO-Suspension, intratestikulär injiziert.

Nach einer Manifestationszeit von zwei, vier, acht bzw. sechzehn Tagen wurden die Tiere in Äthernarkose getötet. Bei den weiblichen Tieren wurden sodann veränderte Bereiche des Omentums und die Mediastinallymphknoten entnommen, bei den männlichen Tieren der Testis herauspräpariert. Die Präparate wurden in flüssigem Stickstoff bei rund -190°C schockgefroren (Methode nach WINCKLER, 1970; LOJDA et al., 1976; MEIJER et al., 1977).

Von den Präparaten wurden 5 - 10 µm dicke Kryostat-Schnitte angefertigt.

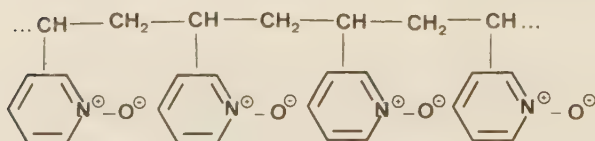
2.2 Quarz

Es wurde Dörentruper Quarz (DQ 12) verwendet, der - um ein Konglomerat zu vermeiden - in 0,9 %igem NaCl bzw. 2 %igem PVNO gelöst und eine Minute durch Ultraschall suspendiert wurde. Dadurch waren 80 % der Moleküle im Durchmesser kleiner als 3 µm.

2.3 PVNO

- Polyvinylpyridin-N-oxid -

Chemische Formel des PVNO



Das PVNO ist ein Isomer des Vinyl-Pyridins. Es ist im neutralen Bereich wasserlöslich. Im Gegensatz zu Polyvinylpyridin bleibt es im Organismus gelöst und ist daher auch bei getrennter Verabreichung (z. B. erst Quarz, dann PVNO) silikosehemmend.

Nach FERRUTI und MARCHISIO (1966) bildet das N-oxid des PVNO

Reaktionsmechanismus:

Durch alkalische Phosphatasen wird eine Spaltung von Estern der Orthophosphorsäure mit verschiedenen Alkoholen und Phenolen im basischen Milieu katalysiert.

Reaktionsschritte:



Die Azokupplungsmethode läuft in zwei Schritten ab:

- 1) Substratspaltung (Primär- bzw. Enzymspaltungsreaktion):
Unter der Einwirkung der alkalischen Phosphatasen wird Naphthol als primäres Reaktionsprodukt gebildet, dabei dienen Naphtholderivate als Substrate.
- 2) Kupplungs- und Fällungsreaktion (Sekundärreaktion):
Das primäre Reaktionsprodukt reagiert mit dem Diazoniumsalz. Es entsteht ein hydrophober, jedoch lipophiler Azofarbstoff. Der pH-Wert, die Temperatur, die Konzentration und die Art des Diazoniumsalzes beeinflussen die Stabilität des Diazoniumsalzes. Je höher der pH-Wert liegt, desto instabiler ist das Salz.

Die Kupplungsgeschwindigkeit ist für die Lokalisation des Enzyms von Bedeutung. Sie wird vom pH-Wert und vom Kupplungspartner beeinflusst.

pH-Optimum:

8,3;

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 10 Minuten bei 37°C;
für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 20 Minuten bei 37°C.

Ergebnis:

Die enzymaktiven Stellen werden durch rote Farbniederschläge dargestellt.

Lokalisation:

Das Enzym findet man hauptsächlich an Stellen, an denen

aktive Transportprozesse ablaufen, so z. B. in den Zellmembranen, im Golgi-Apparat, im endoplasmatischen Reticulum, sowie in den Granula der neutrophilen Leukocyten.

2.5.1.2 Saure Phosphatasen (ACPasen)

Azokupplungsmethode (nach BARKA und ANDERSON, 1962; BENES et al., 1961; JANIGAN, 1965; LOJDA, 1962);

Substrat:

Naphthol-AS-TR-Phosphat;

Kuppler:

hexazotiertes Pararosanillin.

Reaktionsmechanismus:

Das Enzym katalysiert die Spaltung von Estern der Orthophosphorsäure mit verschiedenen Alkoholen und Phenolen im sauren pH-Bereich.

Reaktionsschritte:



Die sauren Phosphatasen greifen Pyrophosphatverbindungen an und haben Transphosphorylase-Funktion.

pH-Optimum:

5,0.

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 60 Minuten bei 37°C;

für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 75 - 80 Minuten bei 37°C.

Ergebnis:

Enzymaktive Stellen sind rot gefärbt.

Lokalisation:

Die sauren Phosphatasen kommen in Lysosomen oder im endoplasmatischen Reticulum der Zelle vor; außerdem sind sie auch cytoplasmatisch nachzuweisen (PASSIA et al., in Druck).

2.5.1.3 Thiaminpyrophosphatase (TPPase)

nach ALLEN und SLATER (1961)

Substrat:

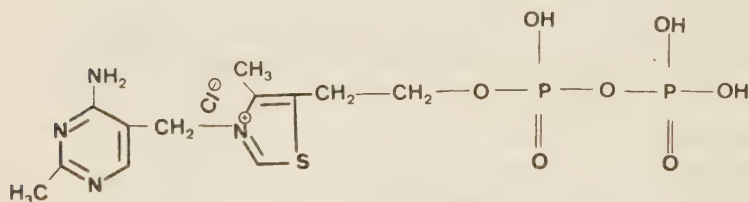
0,005 M Cocarboxylase (TPP)

Inhibitor:

Um die alkalischen Phosphatasen (ALLEN, 1963), die diese Reaktion beeinträchtigen können (ALLEN und SLATER, 1959; MARTIN et al., 1972) zu hemmen, wurde 0,004 M L(+)-Cystein dem Inkubationsmedium zugesetzt (siehe auch PASSIA et al., 1978).

Chemische Formel des TPP

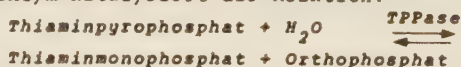
(nach HARPER-LÜFFLER, 1975):



Die TPPase ist das Coenzym des die Brenztraubensäure decarboxylierenden Enzymsystems.

Reaktionsmechanismus:

Das Enzym katalysiert die Reaktion:



pH-Optimum:

9,5.

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 15 Minuten bei 37°C;

für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 30 Minuten bei 37°C.

Ergebnis:

Die TPPase-Aktivität wird durch bräunlich-schwarzen Niederschlag visualisiert.

Lokalisation:

Golgi-Apparat.

2.5.1.4 Adenosintriphosphatase (ATPase)

.....

Calciummethode nach PADYKULA und HERMAN (1955; a und b);
siehe PEARSE (1972);

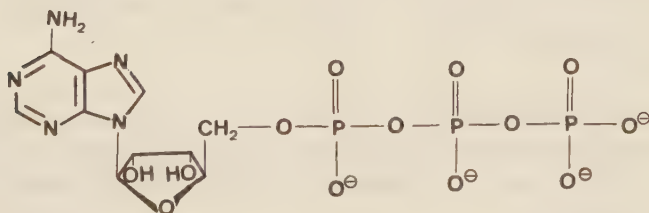
Substrat: Adenosintriphosphat;

Inhibitor:

Cystein; es wurde als 0,0025 M L(+)-Cystein dem Inkubationsmedium zugesetzt, dadurch wird die alkalische Phosphomonoesterase ausgeschaltet.

Chemische Formel des ATP

(nach KARLSON, 1974):



Das Enzym spaltet nur die endständige Orthophosphorsäuregruppe ab.

Reaktionsmechanismus:



ATPase besitzt hohe Spezifität zu Nucleosid- und Adenosin-triphosphaten. Durch hydrolytische Spaltung werden die Substrate energetisch verwertet.

FIRTH (1978) unterteilt die Adenosintriphosphatase in drei Gruppen:

- a) Proton-translozierende ATPase (z. B. an der Mitochondrienmembran; sie dient der ATP-Synthese, ihre Aktivität ist pH-Wert-abhängig).
- b) Ionen-transportierende ATPase (z. B. aktiver Transport durch Membranen, ihre Aktivität ist abhängig von der Natrium/Kalium- und Magnesium-Ionenkonzentration).
- c) ATPase an kontraktile Systemen (z. B. an Eiweißen im Muskel; ihre Aktivität ist abhängig von der Calcium-Ionenkonzentration).

Der Calciummethode liegt ein ähnlicher Reaktionsmechanismus zugrunde, wie bei einigen Formen der ATPase, die die energiereichen Phosphatverbindungen unter Freisetzung von Energie spalten.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Formen der ATPase, die durch Ca^{2+} -Ionen aktiviert werden, untersucht.

pH-Optimum:

9,0.

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 30 Minuten bei 37°C ;

für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 60 Minuten bei 37°C .

Ergebnis:

ATPase wird durch einen schwarzen Niederschlag angezeigt.

Lokalisation:

Zellmembran (funktionell bedeutsam für die "Natrium/Kalium-pumpe", Gefäße und Kapillarsprossen - "Boundary tissue" - sowohl der Ratte, als auch des Menschen.

2.5.1.5 Unspezifische Esterasen (Carboxylesterhydrolasen)

.....

Azokupplungsmethode mit α -Naphthylacetat.

Substrat:

α -Naphthylacetat (20 mg in 1 ml DMSO (= Dimethylsulfoxid) gelöst;

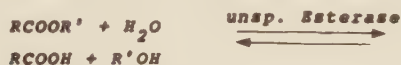
Kuppler:

basisches Fuchsin (siehe BOCK und GOSLAR, 1969; GOSLAR und BOCK, 1971; STUTTE, 1967);

Reaktionsmechanismus:

Unspezifische Esterasen spalten kurzkettige Fettsäuren, einfache Alkohole und Phenole.

Das Enzym katalysiert die Reaktion:



Die Substrate, die zum Nachweis der unspezifischen Esterasen dienen, werden auch von den Cholinesterasen und einigen Peptidasen gespalten. Die Unterscheidung erfolgt durch Hemmreaktion (Abdiffundieren des Farbstoffes in Compartments, die das Enzym nicht enthalten.

Da die Enzyme wasserlöslich sind, kann es zu Artefaktbildungen und Löslichkeitsveränderungen kommen, es sollte daher kurzzeitig vorfixiert werden (GOSSRAU, 1977; LOJDA, 1971).

pH-Optimum:

7,2.

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 5 Minuten bei Raumtemperatur;

für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 10 Minuten bei Raumtemperatur.

Ergebnis:

Enzymaktive Stellen färben sich braun-rot.

Lokalisation:

endoplasmatisches Reticulum, Lysosomen und Mitochondrien.

2.5.2 Oxidoreduktasen

Enzyme dieser Gruppe fungieren als Elektronenüberträger, wobei es zur Oxidation oder Reduktion des Substrates kommt, die Oxidation ist in diesem Fall gleichbedeutend mit Dehydrierung (DIXON und WEBB, 1979; siehe auch SPANNHOF, 1967)

2.5.2.1 Lactatdehydrogenase (LDH)

.....

siehe GOSLAR, 1971; OGAWA, 1961; PEARSE, 1972 - mit TNBT als Akzeptor -; REISS, 1967; ROSA und TSOU, 1961).

Substrat:

L-Lactat-Natriumsalz;

Co-Substrat:

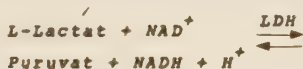
NAD;

Kuppler:

TNBT (= Tetranitrotetrazoliumblau);

Reaktionsmechanismus:

Das Enzym katalysiert die Reaktion:



Coenzym für die Lactatdehydrogenase ist zwar im allgemeinen NAD, kann aber auch NADP sein.

Mit der LDH endet die Glykolyse, wobei unter anaeroben Bedingungen Pyruvat zu Lactat reduziert und NAD wieder zur Verfügung gestellt wird.

Die Lactatdehydrogenase liegt in der Zelle in zwei verschiedenen Formen vor. Der größere Teil des Enzyms ist im Cytoplasma locker gebunden und löslich, der kleinere Teil ist in den Mitochondrien fest gebunden.

pH-Optimum:

7,2 bis 7,6.

Inkubationszeit:

für testikuläres Gewebe (Männchen): 45 Minuten bei 37°C;

für Omentum- und Lymphgewebe (Weibchen): 45 Minuten bei 37°C.

Ergebnis:

Grau-schwarze Formazanniederschläge markieren die enzymaktiven Stellen.

Lokalisation:

Mitochondrien und Cytoplasma.

3. Ergebnisse

3.1 Abdominalläsionen

3.1.1 Quarzgruppe ohne PVNO (Quarz-Gruppe)

3.1.1.1 Hämatoxylin-Eosin

Die Abdominalnästionen sind durch kleinere und größere Quarzablagerungen gekennzeichnet, die von einem zell- und gefäßreichen Bindegewebe umgeben werden. Häufig werden die Quarzablagerungen, die entweder völlig zellfrei sind, oder aber Zellschatten und Zelldetritus enthalten, durch einen Wall von Makrophagen umsäumt. Dieser besteht meistens aus einer inneren Zellschicht mit reichlich inkorporierten doppelbrechenden Partikeln und einer äußeren Schicht aus Zellen, die keine oder nur sehr wenige doppelbrechende Partikel enthalten. Daran schließen sich breite Säume aus fibrocytären Elementen an. Vielfach werden aber die Quarzablagerungen unmittelbar von fibrocytären Elementen umgeben, die in die Ablagerungen einstrahlen. Mit zunehmender Versuchsdauer nimmt die anfänglich starke Reaktion aus segmentkernigen neutrophilen Granulocyten (Mikrophagen) ab. Doppelbrechende kollagene Faserbündel sind bereits nach acht Tagen Versuchsdauer nachweisbar und nach sechzehn Tagen in reichlicher Anzahl vorhanden.

3.1.1.2 Lactatdehydrogenase (LDH)

Makrophagen mit reichlich inkorporierten doppelbrechenden Partikeln zeigen eine nur schwach positive Enzymreaktion, Makrophagen mit wenigen oder gar keinen nachweisbaren doppelbrechenden Partikeln eine mäßig positive Enzymreaktion. Fibroblasten

und Fibrocyten sind schwach positiv.

3.1.1.3 Saure Phosphatasen (ACPasen)

.....

Es zeigt sich ein ähnliches Reaktionsbild wie bei der LDH. Makrophagen mit reichlich doppelbrechenden Partikeln sind schwach positiv, Makrophagen mit wenigen oder gar keinen erkennbaren doppelbrechenden Partikeln stark positiv. Die fibrocytären Zellelemente sind ebenfalls schwach positiv (Abb. 1 und 2).

3.1.1.4 Adenosintriphosphatase (ATPase)

.....

Die größeren und kleineren Gefäße - auch die Kapillaren - sind ATPase-positiv.

3.1.1.5 Alkalische Phosphatasen (ALPasen)

.....

Der arterielle Schenkel der Kapillaren ist deutlich ALPase-positiv. Gelegentlich finden sich Ansammlungen von Zellen mit positiver Reaktion auf ALPasen (Abb. 6).

3.1.1.6 Thiaminpyrophosphatase (TPPase)

.....

Das Reaktionsbild ist ähnlich wie bei der ATPase. Die Gefäße, einschließlich der Kapillaren, sind positiv; zusätzlich sind einige fibrocytäre Elemente stark positiv (Abb. 8).

3.1.2 Quarzgruppe mit PVNO (Quarz-plus-PVNO-Gruppe)

3.1.2.1 Hämatoxylin-Eosin

.....

Die Abdominalläsionen sind - wie bei den Tieren der Quarz-Gruppe - durch kleinere und größere Quarzablagerungen charakterisiert, die von einem gefäßreichen Bindegewebe umgeben werden. Gegenüber den Tieren der Quarz-Gruppe enthalten bei den Tieren der Quarz-plus-PVNO-Gruppe die Läsionen aber einen größeren Anteil an Makrophagen. Gelegentlich finden sich Riesenzellen, die massenhaft doppelbrechende Partikel enthalten. Mit zunehmender Versuchsdauer wird dieser Anteil immer größer. Doppelbrechende Kollagenfasern finden sich erst nach sechzehn Tagen Versuchsdauer in geringer Anzahl.

3.1.2.2 Enzymmuster

.....

Zwischen dem Enzymmuster der Abdominalläsionen der Tiere der Quarz-Gruppe und denen der Tiere der Quarz-plus-PVNO-Gruppe besteht weitgehende Übereinstimmung. Der einzige Unterschied betrifft die Makrophagen. In den Abdominalläsionen der Quarz-plus-PVNO-Gruppe zeigen nicht nur die Makrophagen, in denen nur wenige oder gar keine doppelbrechenden Partikel nachgewiesen werden können, eine mäßig starke Reaktion der LDH und eine starke Reaktion auf ACPasen, sondern auch die Makrophagen, die reichlich doppelbrechende Partikel enthalten (Abb. 3, 4 und 5).

Auffallend sind kleine, "staubförmige" Reaktionszonen von Thiaminpyrophosphatase im Cytoplasma der Makrophagen (Abb. 9).

Die Riesenzellen mit massenhaft inkorporierten doppelbrechenden Partikeln weisen in ihrem Cytoplasma eine starke Reaktion auf LDH, ACPasen (Abb. 4 und 5), ALPasen (Abb. 6 und 7), ATPase und TPPase (Abb. 10) auf.

3.2.1.4 Adenosintriphosphatase (ATPase)

.....

Die Gefäße - einschließlich der Kapillaren - sind ATPase-positiv (Abb. 19). In den Zellelementen der quarzinduzierten Bezirke findet sich eine deutliche Reaktion auf ATPase in Form ganz feiner Granula (Abb. 20, 21, 22).

3.2.1.5 Thiaminpyrophosphatase (TPPase)

.....

Die größeren und kleineren Gefäße, einschließlich der Kapillaren, sind TPPase-positiv. In den Zellelementen der quarzinduzierten Bezirke findet sich eine sehr schwache Reaktion auf TPPase in Form eines "schleierartigen" staubförmigen Niederschlags.

3.2.1.6 Alkalische Phosphatasen (ALPasen)

.....

Die Kapillaren sind ALPase-positiv.

3.2.2 Quarzgruppe mit PVNO (Quarz-plus-PVNO-Gruppe)

3.2.2.1 Hämatoxylin-Eosin

.....

Bereits nach vier Tagen Versuchsdauer finden sich kleinere quarzinduzierte Bezirke, die zur Hauptsache aus Makrophagen bestehen, die reichlich doppelbrechende Partikel enthalten. Daneben finden sich einige wenige fibrocytäre Zellelemente. Mit zunehmender Versuchsdauer nimmt die Ausdehnung der quarzinduzierten Bezirke zu, die, im Gegensatz zu den Tieren der Quarz-Gruppe, bei denen in diesen Bezirken der Anteil der

fibrocytären Zellelemente ständig zunimmt, in ihrer ursprünglichen zellulären Zusammensetzung mehr oder weniger gleich bleiben.

3.2.2.2 Enzymmuster

.-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.

Das Enzymmuster der quarzinduzierten Bezirke ist ähnlich dem, das sich in den Lymphknoten der Tiere aus der Quarz-Gruppe findet. Die Makrophagen sind bei den Tieren beider Gruppen stark oder deutlich positiv, die fibrocytären Zellelemente nur schwach positiv. Das betrifft sowohl die Reaktion auf LDH, als auch ACPasen, ATPase und TPPase, wobei die Reaktion auf ACPasen am stärksten und die Reaktion auf TPPase am schwächsten ist.

Bei den Tieren der Quarz-plus-PVNO-Gruppe enthalten die Makrophagen reichlich doppelbrechende Partikel und sind stark bis mäßig positiv. Dies wird besonders deutlich bei der Reaktion auf ACPasen (Abb. 16, 17 und 18), ist aber auch bei den Reaktionen auf die übrigen Enzyme festzustellen.

3.3 Intratestikuläre Läsionen

3.3.1 Quarzgruppe ohne PVNO (Quarz-Gruppe)

Zwischen den histologischen und enzymhistochemischen Befunden der Abdominalläsionen und der intratestikulären Läsionen besteht weitgehende Übereinstimmung.

Wie die Abdominalläsionen setzen sich die intratestikulären Läsionen aus Makrophagen, fibrocytären Elementen und neugebildeten Gefäßen, vor allem Kapillarsprossen und Kapillaren, zusammen.

Innerhalb und auch am Rande der Läsionen sind die Samenkanälchen weitgehend zerstört. Durch den Vergleich mit dem Befund am normalen Testis, vor allem hinsichtlich des enzymhistochemischen Status, wird besonders die Kapillarneubildung in den quarzinduzierten Gewebekomplexen erkennbar.

3.3.2 Quarzgruppe mit PVNO (Quarz-plus-PVNO-Gruppe)

Im Gegensatz zu den intratestikulären Läsionen nach Gabe von Quarz ohne Zusatz von PVNO sind die Veränderungen bei der Quarz-plus.PVNO-Gruppe sehr geringfügig:

Es handelt sich um einzelne oder in Gruppen angeordnete Makrophagen im Interstitium. Diese enthalten doppelbrechende Partikel und reagieren stark auf ACPasen, sowie mäßig auf LDH.

4. Diskussion

Die vorliegenden enzymhistochemischen Untersuchungen haben ergeben, daß die nach intraperitonealer Quarzgabe im Bereich des großen Netzes und in den regionären Mediastinallymphknoten auftretenden quarzinduzierten Läsionen ein charakteristisches Enzymbild aufweisen. Dies gilt sowohl für die Ratten, die nur Quarz erhalten hatten, als auch für jene, denen zusätzlich PVNO appliziert worden war.

Das am deutlichsten ausgeprägte Enzymbild besitzen die Makrophagen. Sie zeigen eine mäßig starke Reaktion auf LDH und eine starke Reaktion auf ACPasen. Dies trifft jedoch bei den Tieren der Quarz-Gruppe nur dann zu, wenn die Makrophagen keine oder nur ganz wenige doppelbrechende Partikel enthalten. Sind mehrere bis reichlich doppelbrechende Partikel im Cytoplasma der Makrophagen nachweisbar, so sind die Reaktionen auf LDH und ACPasen nur schwach positiv.

Bei den Tieren der Quarz-plus-PVNO-Gruppe sind im Gegensatz dazu die Reaktionen auf diese beiden Enzyme bzw. Enzymgruppen auch in denjenigen Makrophagen positiv, die mehrere bis reichlich doppelbrechende Partikel enthalten.

Unter der Voraussetzung, daß PVNO eine inhibierende Wirkung auf die Quarzoberfläche besitzt, bedeutet dieser Befund, daß mäßig starke bzw. starke Aktivitäten der LDH und ACPasen im Cytoplasma der Makrophagen Indizien für eine besondere Leistungsfähigkeit dieser Zellen sind. Fällt der inhibierende Effekt von PVNO auf die Quarzoberfläche fort, so werden die Makrophagen schwer geschädigt, verlieren ihre Aktivität und gehen zugrunde.

Diese Interpretation deckt sich mit Befunden, die von BECK und Coautoren (4, 5, 6, 8, 36, 39, 54) und ROBOCK und Coautoren (23, 30, 31, 32, 49, 50 - 57) an Zellkulturen,

also unter in-vitro-Bedingungen, erhoben worden sind. Diese Autoren berichten von einer massiven Freisetzung von LDH aus den geschädigten Zellen.

Fibrocytäre Elemente (Fibroblasten und Fibrocyten) weisen nur eine schwache Reaktion auf LDH und ACPasen auf. Ob der Schluß gerechtfertigt ist, daß diese Zellen weniger aktiv sind, als Makrophagen, müssen weitere Experimente und Untersuchungen klären.

Da sich Makrophagen und fibrocytäre Elemente durch ihr Enzymmuster deutlich voneinander unterscheiden lassen, kann dieses Phänomen benutzt werden, um die Kinetik der Fibroseentstehung zu studieren. Dies trifft vor allem für die Bildung der quarzinduzierten Bezirke in den Lymphknoten zu. Die ersten quarztypischen Bereiche sind durch ihren Reichtum an Makrophagen gekennzeichnet, welche sich sehr deutlich durch ihre stark positive Reaktion auf LDH und ACPasen von ihrer Umgebung abheben. Mit zunehmender Ausdehnung der quarzinduzierten Bezirke nimmt die Anzahl der fibrocytären Elemente mit schwacher Reaktion auf LDH und ACPasen zu. Immer wieder finden sich aber auch nach längerer Versuchsdauer (acht und sechzehn Tage) kleine Gruppen mäßig stark bzw. stark LDH- und ACPasen-positiver Makrophagen, die als "neugebildete", bzw. im Entstehen begriffene, quarztypische Bezirke gedeutet werden können. Auch innerhalb größerer quarztypischer Bereiche, die sich in der Hauptsache aus schwach LDH- und ACPasen-positiven Elementen zusammensetzen, finden sich häufig Einzelzellen und kleinere Gruppen stark LDH- und ACPasen-positiver Makrophagen. Möglicherweise sind diese Einzelzellen und Zellgruppen eine Antwort auf die durch die Quarzpartikel bedingte Situation, d. h. direkte, durch die Quarzpartikel selbst verursachte, oder indirekte, durch die besondere Stoffwechsellage hervorgerufene, Reaktionsprodukte. Sie können in einem solchen Fall als soeben entstandene Proliferationszentren gedeutet werden, von denen ein neuer Zellschub in die Fibroseherde eingebracht wird. Für diese Erklärungsmöglichkeit spricht, daß Makrophagen in quarzinduzierten Bezirken eine wesentlich stärkere Proliferati-

onsaktivität aufweisen, als die fibrocytären Elemente (ZAIDI und Coautoren, 1979).

Daß in den quarzinduzierten Herden der Quarz-plus-PVNO-Gruppe nur Makrophagen mit mäßig starker bzw. starker Reaktion auf LDH und ACPasen zu erkennen sind, aber keine fibrocytären Zellelemente, weist darauf hin, daß PVNO die Entwicklung einer Fibrose hemmt. Die zahlreichen doppelbrechenden Partikel in den Makrophagen deuten an, daß diese durch die PVNO-Beimengung unwirksam gemacht worden sind und die Zelle nicht oder kaum schädigen; hierauf wurde bereits hingewiesen.

Ungeklärt bleibt das Auftreten von Zellen, die eine starke Reaktion auf ALPasen und unspezifische Esterasen aufweisen. Gedacht werden muß hier an Makrophagen oder junge Fibroblasten mit spezifischer Zellfunktion, sowie an aktivierte Adventitiazellen von kleineren Gefäßen oder Kapillarzellen, welche die Kapillarsprossung einleiten. Diese Zellen bilden meist kleinere oder größere Gruppen und sind in den Abdominal-läsionen wesentlich häufiger nachweisbar, als in den quarz-induzierten Bereichen der Lymphknoten. Das trifft auch für die meist einzeln vorkommenden ovalen und spindelförmigen Zellen zu, die eine sehr deutliche Reaktion auf TPPase zeigen. Auch die Zuordnung dieser Zellen bereitet Schwierigkeiten. Die Frage, ob es sich hierbei um aktivierte Adventitiazellen oder um eine Sonderform von Fibroblasten handelt, muß zunächst noch unbeantwortet bleiben.

Die zusätzlichen intratestikulären Injektionen von Quarz ohne und mit PVNO hatten den Zweck, die applizierten Substanzen besser zu lokalisieren, als dies bei intraabdominaler Injektion möglich ist. Insbesondere sollte eine Neubildung von Gefäßen und Kapillarsprossen sichtbar gemacht werden, die sich bei intraabdominalen Läsionen im sehr gefäßreichen

Omentum nicht immer vom ortsständigen Gefäßsystem abgrenzen lassen. Dieses Ziel konnte bei den Tieren der Quarz-Gruppe erreicht werden.

Da das ortsständige Gefäßsystem des Testis durch zahlreiche histologische und enzymhistochemische Untersuchungen der Düsseltdorfer Arbeitsgruppe "*Biologie und Klinik der Reproduktion*" (HILSCHER et al., 1980; HOFMANN et al., 1980; PASSIA et al., 1980) bekannt ist, konnte der Nachweis einer Neubildung von Gefäßen in den entstandenen intratestikulären Läsionen ohne große Schwierigkeiten geführt werden.

Ein sehr bedeutsamer Befund wurde in den Testes der Quarz-plus-PVNO-Gruppe erhoben:

Außer einigen wenigen Makrophagen mit doppelbrechenden Partikeln, die einzeln oder in Gruppen im Interstitium formiert waren, fanden sich keine wesentlichen Veränderungen, insbesondere keine Ablagerungen doppelbrechender Partikel.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem der Abdominalläsionen der Quarz-plus-PVNO-Gruppe, in denen sich reichliche Ablagerungen doppelbrechender Partikel fanden.

All dies legt den Schluß nahe, daß die Hauptmasse des verabfolgten Quarz/PVNO-Gemisches aus dem Testis abtransportiert wurde.

Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, um diesen Befund zu klären.

5. Abbildungen

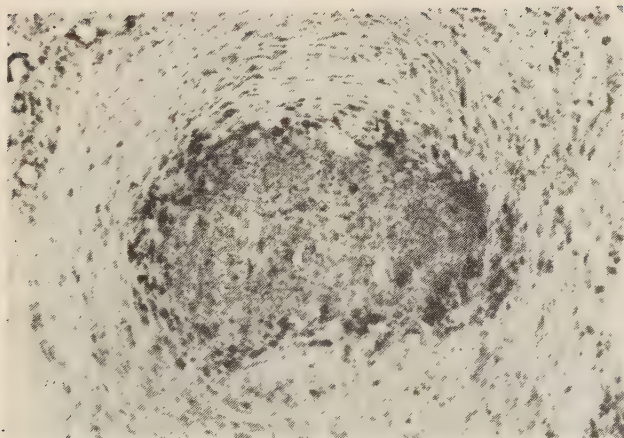


Abbildung 1:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 25 (200-fach).

Entstehender Fibrosebezirk im Omentum mit zentral gelegenen Quarzablagerungen und "Zellschatten", umgebendem Saum aus Makrophagen und peripherem Wall aus fibrocytären Elementen. Im Gegensatz zu den Zellschatten und fibrocytären Elementen zeigen die Makrophagen eine starke Reaktion der sauren Phosphatasen.

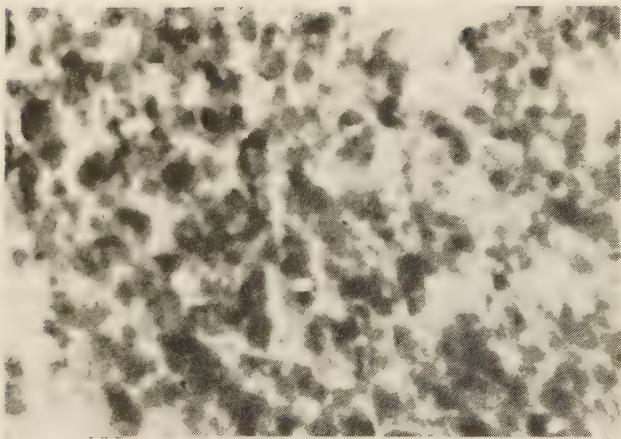


Abbildung 2:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von 50 mg. Quarz.

Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin; Objektiv: 25 (200-fach).

Ausschnitt aus dem Makrophagensaum. Die Makrophagen zeigen eine starke Reaktion der sauren Phosphatasen. Bei Polarisation enthalten diese Zellen keine oder nur sehr wenige doppelbrechende Partikel.

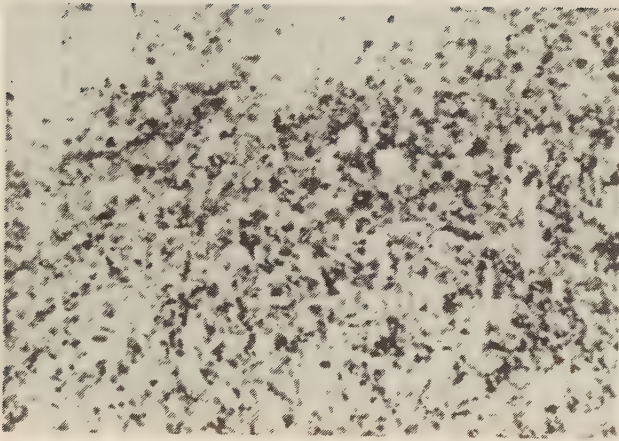


Abbildung 3:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 10 (100-fach).

Makrophagen mit starker Reaktion der sauren Phosphatasen.

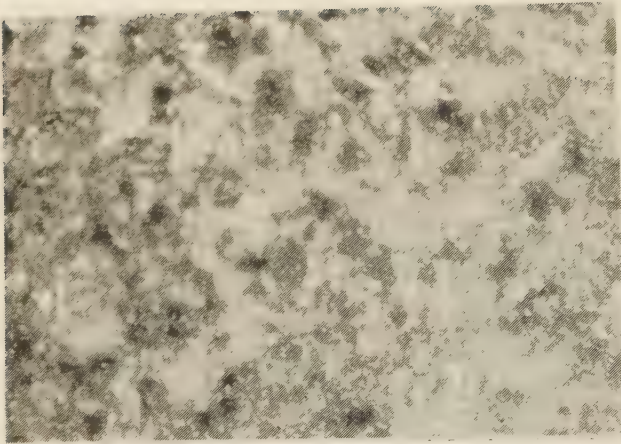


Abbildung 4:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 25 (200-fach) mit
Polarisationsfiltern.

In der Polarisation wird sichtbar, daß die Makrophagen
trotz reichlicher doppelbrechender Partikel eine deut-
liche bis starke Reaktion der sauren Phosphatasen
zeigen.

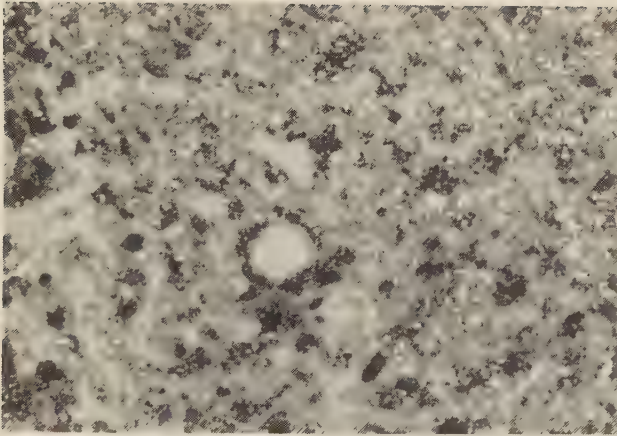


Abbildung 5:

Ratte, Abdominalläsion, 4 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 63 (560-fach) mit
Polarisationsfiltern.

Die Makrophagen zeigen trotz des mitunter reichlichen
Gehaltes an doppelbrechenden Partikeln eine deutliche
Reaktion der sauren Phosphatasen. Im Zentrum finden
sich Riesenzellen mit stark aktivem Cytoplasmasaum.

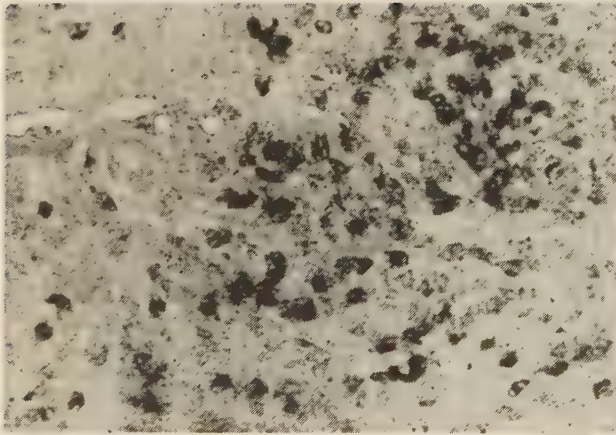


Abbildung 6:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Alkalische Phosphatasen; Objektiv: 25 (200-fach).

Zellen mit positiver Reaktion der alkalischen Phos-
phatasen.

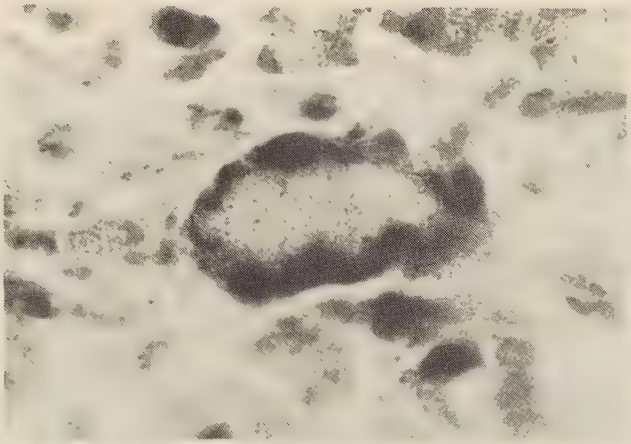


Abbildung 7:

Ratte, Abdominalläsion, 4 Tage nach Applikation von 50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Alkalische Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin; Objektiv: 63 (560-fach).

Zentral gelegene Riesenzelle mit umgebendem Cytoplasma, der eine positive Reaktion auf alkalische Phosphatasen zeigt. Mit Hilfe eines Polarisationsfilters sieht man im Inneren reichliche Ablagerungen doppelbrechender Partikel.

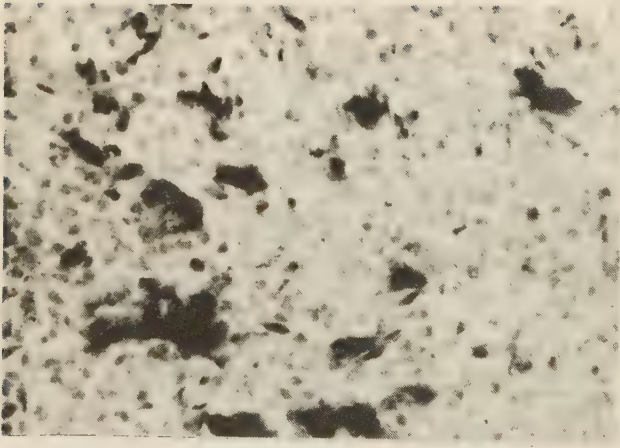


Abbildung 8:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von 50 mg Quarz.

Thiaminpyrophosphatase mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 25 (200-fach).

Entstehender Fibroseherd im Omentum mit Thiaminpyrophosphatase-positiven Zellen und Blutgefäßen.

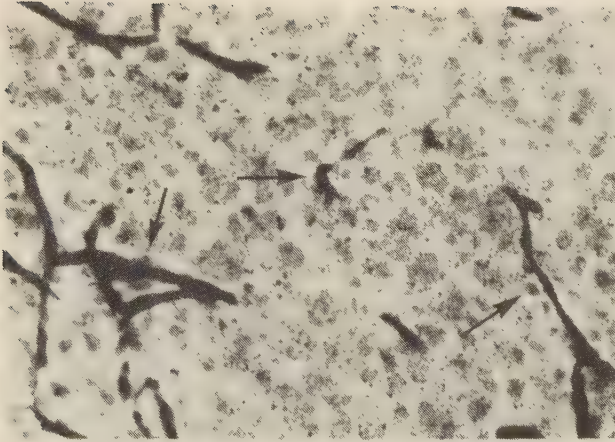


Abbildung 9:

Ratte, Abdominalläsion, 8 Tage nach Applikation von 50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Thiaminpyrophosphatase mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin; Objektiv: 25 (200-fach).

Entstehender Fibroseherd im Omentum mit Thiaminpyrophosphatase-positiven Zellen und Blutgefäßen (Pfeile). Im Gegensatz zu den nicht mit PVNO behandelten Tieren zeigen die Makrophagen staubförmige Reaktionszonen.

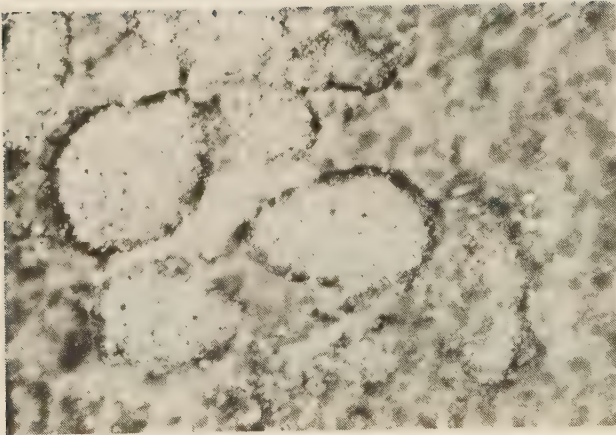


Abbildung 10:

Ratte, Abdominalläsion, 4 Tage nach Applikation von 50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO. Thiaminpyrophosphatase mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin; Objektiv: 25 (200-fach) mit Polarisationsfiltern.

Konglomerate von doppelbrechenden Partikeln, die von Riesenzenellen umgeben werden. Das Cytoplasma der Riesenzenellen zeigt eine starke Reaktion der Thiaminpyrophosphatase.

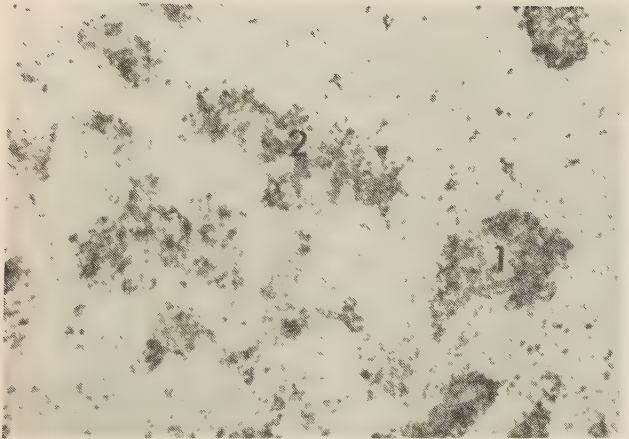


Abbildung 11:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 10 (100-fach).

Entstehender bzw. quarzinduzierter, quarztypischer Bezirk
mit Makrophagen, die eine starke Reaktion der sauren
Phosphatasen zeigen, und fibrocytäre Elemente mit schwa-
cher Reaktion der sauren Phosphatasen.

Bezirk 1 ist in Abbildung 12, Bezirk 2 in Abbildung 13
stärker vergrößert.

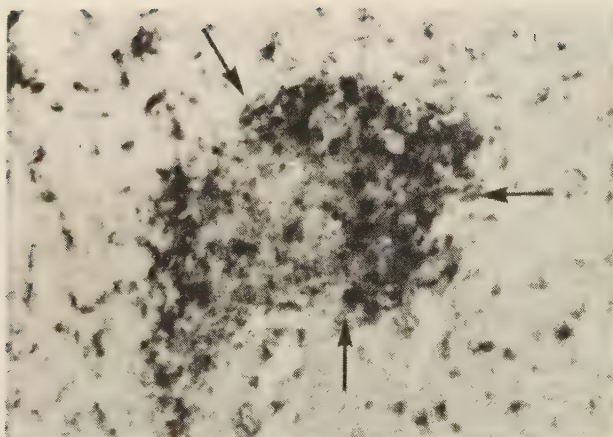


Abbildung 12:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 25 (200-fach).

Größerer, in Entstehung begriffener, quarzinduzierter
bzw. quarztypischer Bezirk mit Makrophagen (Pfeile) mit
starker Reaktion der sauren Phosphatasen und fibrocytä-
ren Elementen mit schwacher Reaktion.

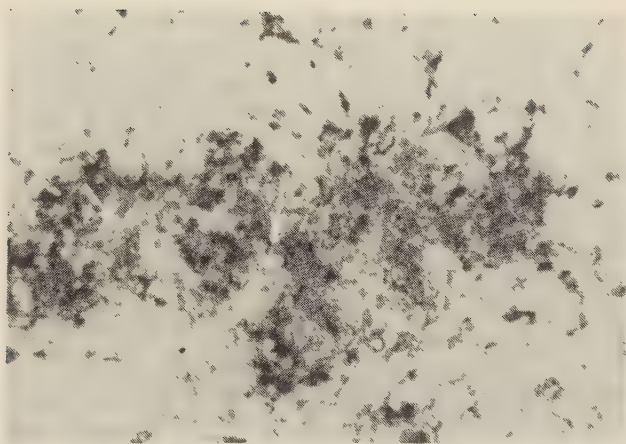


Abbildung 13:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 25 (200-fach).

Entstehender bzw. quarzinduzierter, quarztypischer Be-
zirk mit Makrophagen, die eine starke Reaktion der sau-
ren Phosphatasen zeigen und fibrocytäre Elemente mit
schwacher Reaktion der sauren Phosphatasen (Pfeile).

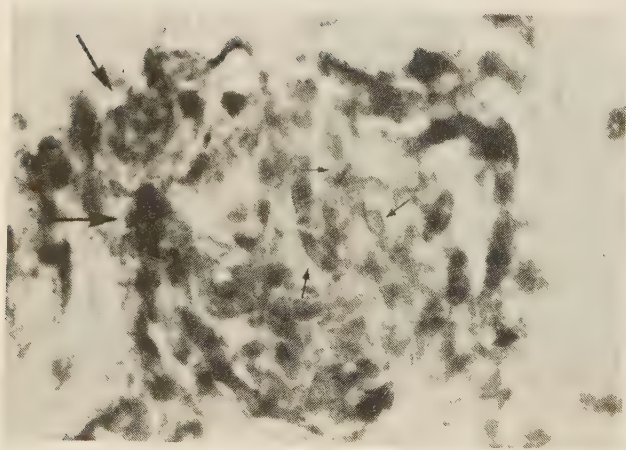


Abbildung 14:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen; Objektiv: 63 (560-fach).

Makrophagen mit starker Reaktion der sauren Phosphatasen
(große Pfeile), fibrocytäre Elemente mit schwacher Re-
aktion (kleine Pfeile) in einem entstehenden quarzindu-
zierten bzw. quarztypischen Bezirk.

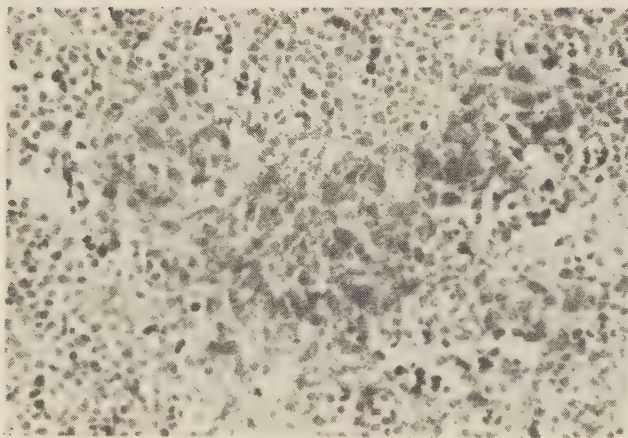


Abbildung 15:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 25 (200-fach).

In Entstehung begriffener quarzinduzierter bzw. quarz-
typischer Bezirk, der eine schwache (fibrocytäre Ele-
mente) bis starke (Makrophagen) positive Reaktion der
sauren Phosphatasen zeigt.

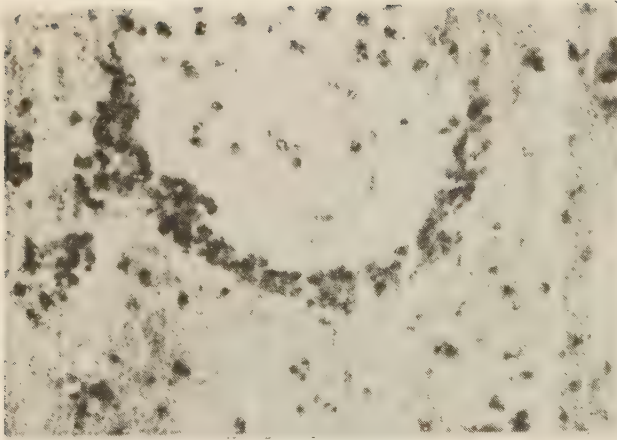


Abbildung 16:

Ratte, Lymphknoten, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.
Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 10. (100-fach).

Makrophagensaum um ein Keimzentrum eines Lymphknotens.
Die Makrophagen zeigen eine starke Reaktion der sauren
Phosphatasen.
(vergleiche mit Abb. 17).

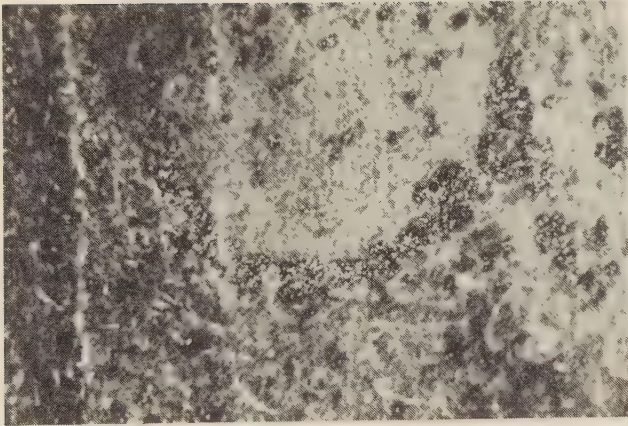


Abbildung 17:

Ratte, Lymphknoten, 8 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.

Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;

Objektiv: 10 (100-fach) mit Polarisationsfiltern.

Dieselbe Stelle, aufgenommen unter Benutzung eines
Polarisationsfilters.

Die stark positiven Makrophagen enthalten reichlich
doppelbrechende Partikel.

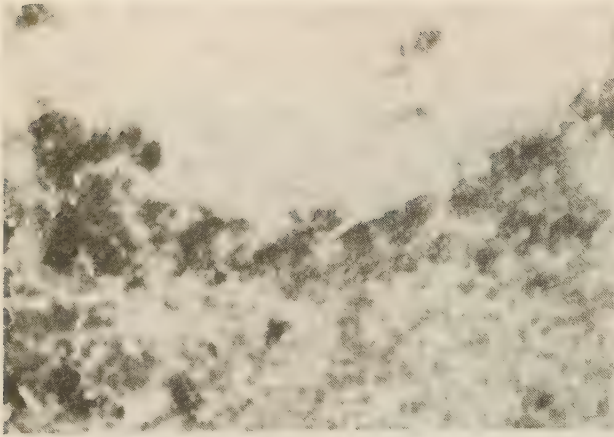


Abbildung 18:

Ratte, Lymphknoten, 4 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz, gelöst in 2 %igem PVNO.
Saure Phosphatasen mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 25 (200-fach) mit Polarisationsfiltern.

Die stark saure-Phosphatasen-positiven Makrophagen
lassen bei dieser "Halbpolarisation" reichlich dop-
pelbrechende Partikel erkennen.

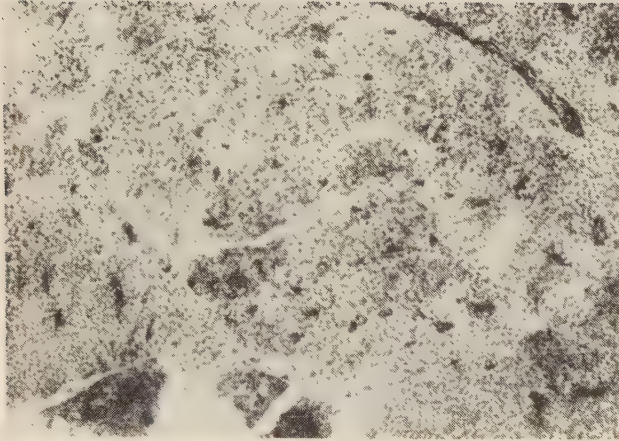


Abbildung 19:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Adenosintriphosphatase mit Gegenfärbung durch
Hämatoxylin; Objektiv: 10 (100-fach).

Multiple, in Entstehung begriffene quarzinduzierte
Bezirke. Neben den Gefäßen, die eine starke Reaktion
der Adenosintriphosphatase aufweisen, zeigen auch
die quarzinduzierten Bezirke eine deutliche Reaktion.

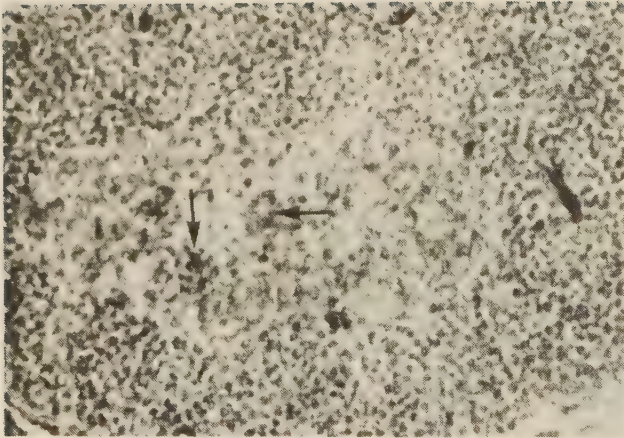


Abbildung 20:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Adenosintriphosphatase mit Gegenfärbung durch
Hämatoxylin; Objektiv: 25 (200-fach).

Kleinerer, in Entstehung begriffener quarztypischer
Bezirk. Neben den Gefäßen, die eine starke Reaktion der
Adenosintriphosphatase aufweisen, zeigen auch die quarz-
typischen Bezirke eine deutliche Reaktion.
Die Makrophagen (Pfeile) zeigen eine stärkere Reaktion
als die fibrocytären Elemente.

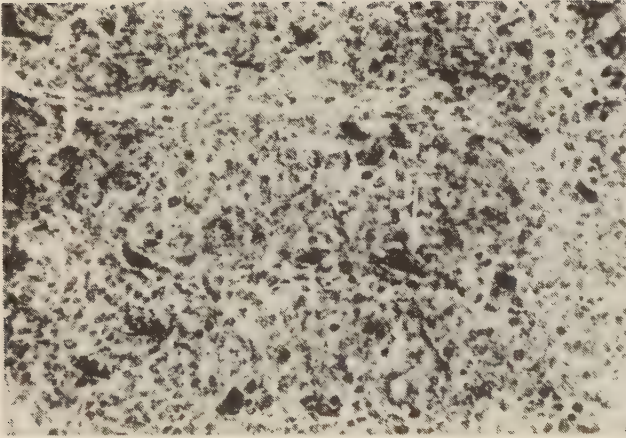


Abbildung 21:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von
50 mg Quarz.

Adenosintriphosphatase mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin;
Objektiv: 25 (200-fach).

Mehrere, in Entstehung begriffene, quarzinduzierte Be-
zirke. Neben den Gefäßen, die eine starke Reaktion auf
Adenosintriphosphatase aufweisen, zeigen auch die quarz-
typischen Bezirke eine deutliche Reaktion.

Die Makrophagen (Pfeile) zeigen eine stärkere Reaktion
als die fibrocytären Elemente.

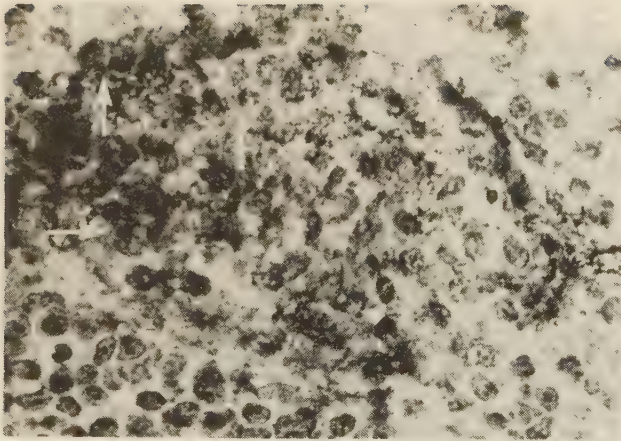


Abbildung 22:

Ratte, Lymphknoten, 16 Tage nach Applikation von 50 mg Quarz.

Adenosintriphosphatase mit Gegenfärbung durch Hämatoxylin; Objektiv: 63 (560-fach).

Kleinerer, in Entstehung begriffener, quarzinduzierter Bezirk. Neben den Gefäßen, die eine starke Reaktion der Adenosintriphosphatase aufweisen, zeigt auch der quarztypische Bezirk eine deutliche Reaktion.

Die Makrophagen (Pfeile) lassen eine stärkere Reaktion erkennen, als die fibrocytären Elemente.

6. Zusammenfassung

Die vorliegenden Versuche wurden an weiblichen und männlichen Albino-Ratten (Wistar W. U.) durchgeführt, die aus der zentralen Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf stammten. Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

Die weiblichen Tiere der Gruppe A (Quarz-Gruppe) erhielten eine einmalige intraperitoneale Gabe von 50 mg Quarz.

Den Weibchen der Gruppe B (Quarz-plus-PVNO-Gruppe) wurde die gleiche Menge Quarz, jedoch gelöst in einer PVNO-Suspension, intraperitoneal injiziert.

Die Männchen beider Gruppen erhielten intratestikuläre Injektionen von 5 mg Quarz, gelöst in NaCl bzw. PVNO-Suspension.

Jeweils vier Tiere der beiden Versuchsgruppen wurden vier, acht und sechzehn Tage nach der Injektion getötet, die Abdominalläsionen und die entstandenen bzw. in Entstehung begriffenen quarzinduzierten Bezirke in den regionären Mediastinallymphknoten wurden histologisch sowie enzym-histochemisch untersucht.

Hierbei konnten folgende Befunde erhoben werden:

A Abdominalläsionen

1. In den quarzinduzierten Abdominalläsionen der Tiere aus der Gruppe A (Quarz-Gruppe) finden sich größere, zentral gelegene Quarzablagerungen, die von mantelförmigen Säumen aus runden und ovalen Zellen umgeben sind. Bei diesen Zellen handelt es sich wahrscheinlich um Makrophagen. Sie zeigen eine starke Reaktion der Lactatdehydrogenase und der sauren Phosphatasen.
2. Die starken Enzymreaktionen sind allerdings nur dann zu beobachten, wenn die Makrophagen keine oder nur

ganz wenige doppelbrechende Partikel enthalten; sind hingegen mehrere oder gar reichlich doppelbrechende Partikel im Cytoplasma eingelagert, so reagieren die Lactatdehydrogenase und die sauren Phosphatasen nur schwach positiv bzw. negativ. Häufig imponieren derartige Zellen als Schaumzellen.

3. Neben den Makrophagen treten auch spindelförmige Bindegewebszellen auf, wahrscheinlich handelt es sich um Fibroblasten oder Fibrocyten. Diese zeigen gegenüber den Makrophagen eine weniger starke Reaktion der Lactatdehydrogenase und der sauren Phosphatasen.
4. Nach Applikation von Quarz plus PVNO reagieren diese Enzyme in den Makrophagen auch dann positiv, wenn reichlich doppelbrechende Partikel vorhanden sind.

E Lymphknoten

1. Ein weitgehend ähnliches Verhalten zeigen Makrophagen und spindelförmige Bindegewebszellen bzw. fibrocytäre Elemente in den quarzinduzierten Bezirken der Lymphknoten. Bei den Versuchstieren der Quarz-Gruppe zeigen die Makrophagen ohne nachweisbare doppelbrechende Partikel eine starke Reaktion der sauren Phosphatasen, sowie eine mäßig starke Reaktion der Lactatdehydrogenase. Makrophagen mit doppelbrechenden Partikeln sowie spindelförmige Bindegewebszellen weisen für beide Enzyme eine abgeschwächte enzymatische Reaktion auf. Bei den Tieren der Quarz-plus-PVNO-Gruppe findet sich im Gegensatz dazu bei den Makrophagen mit doppelbrechenden Partikeln eine deutliche bis starke Reaktion der Lactatdehydrogenase und der sauren Phosphatasen. Dies deutet darauf hin, daß die Wirkung doppelbrechender Partikel durch die Beigabe von PVNO zum applizierten

Quarz mehr oder weniger stark abgeschwächt wird. Darüber hinaus sind hier keine spindelförmigen Bindegewebszellen nachweisbar.

- 2, Außerdem fanden sich Zellen, die eine starke Reaktion der alkalischen Phosphatasen und der unspezifischen Esterasen aufweisen, hier kann es sich um Makrophagen, junge Fibroblasten oder aktivierte Adventitiazellen handeln, zu einer eindeutigen Identifizierung dieser Zellen sind weitere Versuche und Untersuchungen erforderlich.

C Intratestikuläre Läsionen

1. Weitgehende Übereinstimmung besteht zwischen den enzym-histochemischen Befunden der Abdominalläsionen und den Befunden der intratestikulären Läsionen bei den Tieren der Quarz-Gruppe.
2. Bei den Tieren der Quarz-plus-PVNO-Gruppe fanden sich keine wesentlichen Veränderungen, außer einigen wenigen Makrophagen mit doppelbrechenden Partikeln. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Abdominalläsionen dieser Gruppe, in denen sich reichlich Ablagerungen doppelbrechender Partikel fanden.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 01 ALLEN, J. M., SLATER, J. J. A.:
A CHEMICAL AND HISTOCHEMICAL STUDY OF ENZYMES
DEPHOSPHORYLATING ADENOSINE PHOSPHATE ESTERS IN
THE EPIDIDYMS OF NORMAL, CASTRATED AND
TESTOSTERONE PROPIONATE TREATED CASTRATED MICE;
AMER. J. ANAT. 105, 117 - 139 (1959).
- 02 ALLEN, J. M., SLATER, J. J. A.:
CYTOCHEMICAL STUDY OF GOLGI ASSOCIATED THIAMINE
PYROPHOSPHATASE IN THE EPIDIDYMS OF THE MOUSE;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 9, 418 - 423 (1961).
- 03 BARKA, T., ANDERSON, P. J.:
HISTOCHEMICAL METHODS FOR ACID PHOSPHATASE USING
HEXAZONIUM PARAROSANILIN AS COUPLER;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 10, 741 - 753 (1962).
- 04 BECK, E. G., BRUCH, J., BROCKHAUS, A.:
DIE BEEINFLUSSUNG DER CYTOTOXISCHEN QUARZWIRKUNG
AN MAEUSEFIBROBLASTEN (STRAIN L) DURCH POLYVINYL-
PYRIDIN - N - OXID (P 204);
Z. ZELLFORSCH. 59, 568 - 576 (1963).
- 05 BECK, E. G.:
DIE REAKTION IN-VITRO-GEZUECHTETER ZELLEN AUF
PARTIKELFOERMIGE LUFTVERUNREINIGUNGEN UND HOCH-
POLYMERE STOFFE;
KOELN, OPLADEN: WESTD. VERL., 125 (1970),
= FORSCHUNGSBERICHTE DES LANDES NORDRHEIN-WEST-
FALEN NR. 2083.
- 06 BECK, E. G., MANOJLOVIC, N.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE WIRKUNG VON GRUBEN-
STAEUBEN AUF IN-VITRO GEZUECHTETE ALVEOLENMAKRO-
PHAGEN VOM MEERSCHWEINCHEN;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- UND SILIKOSEBEK.
IM STEINKOEHLENBERGBAU, BD. 8, ESSEN: VERLAG
GLUECKAUF, 125 - 129 (1971).
- 07 BECK, E. G., ROBOCK, K., GRUENSPAN, M.,
MANOJLOVIC, N.:
VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE BIOLOGISCHE
WIRKUNG VON STAEUBEN AUS DEM RUHRKARBON;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- UND SILIKOSEBEK.
IM STEINKOEHLENBERGBAU, BD. 9, ESSEN: VERLAG
GLUECKAUF, 131 - 135 (1973).

- 08 BECK, E. G., ET AL.:
UEBER DIE UNTERSCHIEDLICHE WIRKUNG VON ZWEI
QUARZEN IM TIER- UND ZELLVERSUCH UND IHRE PHYSI-
KALISCHEN HALBLEITEREIGENSCHAFTEN;
STAUB- REINHALT. LUFT 33, 3 - 7 (1973).

- 09 BENES, K., LOJDA, Z. HORAVKA, B.:
A CONTRIBUTION TO THE HISTOCHEMICAL DEMONSTRATION
OF SOME HYDROLYTIC AND OXIDATIVE ENZYMES IN
PLANTS;
HISTOCHEM. 2, 313 - 321 (1961).

- 10 BOCK, R., VON FORSTNER, R.:
BEITRAEGE ZUR FUNKTIONELLEN MORPHOLOGIE DER NEURO-
HYPOPHYSE. II. VERGLEICHSUNTERSUCHUNG HISTOLO-
GISCHER VERAENDERUNGEN IM INFUNDIBULUM DER RATTE
NACH BEIDSEITIGER ADRENALEKTOMIE UND NACH
HYPOPHYSEKTOMIE;
Z. ZELLFORSCH. 94, 434 - 440 (1969).

- 11 BOCK, R., GOSLAR, H. G.:
ENZYM-HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN INFUNDIBULUM
UND HYPOPHYSENHINTERLAPPEN DER NORMALEN UND BEID-
SEITIG ADRENALEKTOMIERTEN RATTE;
Z. ZELLFORSCH. 95, 415 - 428 (1969).

- 12 BRUCH, J.:
QUARZ;
MEDIZINISCHES INSTITUT FUER LUFTHYGIENE UND SILI-
KOSEFORSCHUNG, JAHRESBERICHT 1969 - HRSG.: GES.
Z. FOERDERUNG DER LUFTHYGIENE UND SILIKOSEFORSCHUNG
E. V., DUESSELDORF, WILlich: ENGER, 90 - 96 (1970).

- 13 BURSTONE, M. S.:
NEW HISTOCHEMICAL TECHNIQUES FOR THE DEMONSTRATION
OF TISSUE OXIDASE (CYTOCHROME OXIDASE);
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 7, 112 - 122 (1959).

- 14 BURSTONE, M. S.:
ENZYME HISTOCHEMISTRY AND ITS APPLICATION IN THE
STUDY OF NEOPLASMS;
NEW YORK AND LONDON ACADEMIC PRESS (1962).

- 15 DIXON, M., WEBB, E.:
ENZYMES;
3 RD ED., LONGMAN GROUP LTD. (1979).

- 16 FIRTH, J. A.:
CYTOCHEMICAL APPROACHES TO THE LOCALISATION OF
SPECIFIC ADENOSINE TRIPHOSPHATASE;
HISTOCHEM. J. 10, 253 - 269 (1978).

- 17 FERRUTI, P., MARCHISIO, M. A.:
INHIBITION OF IN VIVO CYTOTOXIC ACTION OF SILICIA
BY SYNTHETIC POLYMERS CONTAINING N-OXIDE GROUPS;
MED. LAVORO 57, 481 - 491 (1966).

- 18 GOSLAR, H. G., BOCK, R.:
ZUR SPALTBARKEIT VERSCHIEDENER NAPHTHOL-CARBON-
SAEUREESTER DURCH ESTERASEN IM TANYCYTENEPENDYM
DES III. VENTRIKELS DER WISTARRATTE;
HISTOCHEM. 21, 353 - 365 (1970).

- 19 GOSLAR, H. G., BOCK, R.:
ZUR DIFFERENZIERUNG VON ENPENDYM- UND GANGLIEN-
ZELLESTERASEN IM HYPOTHALAMUS DER WISTARRATTE;
ACTA HISTOCHEM., SUPPL. 10, 379 - 383 (1971).

- 20 GOSSRAU, R.:
SPEZIFITÄTSPROBLEME BEI HISTOCHEMISCHEN ENZYM-
NACHWEISEN;
ACTA HISTOCHEM. JENA, SUPPL. XVIII, 75 - 84 (1977)

- 21 GRUENSPAN, M.:
BIOLOGISCHE WIRKUNGEN VON POLYVINYLPYRIDIN-N-OXID;
MEDIZINISCHES INSTITUT FUER LUFTHYGIENE UND SILI-
KOSEFORSCHUNG, JAHRESBERICHT 1971, DUESSELDORF:
TRILTSCH, 112 - 125 (1972).

- 22 GRUENSPAN, M., SCHLIPKÖETER, H.-W.:
WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN POLY-2-VINYLPYRIDIN-N-
OXID (PVNO ODER P 204), QUARZ UND ZELLE -
EIN BEITRAG ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS VON PVNO BEI
DER SILIKOSE;
LUFTHYGIENE UND SILIKOSEFORSCHUNG, HRSG.: GES.
ZUR FOERDERUNG DER LUFTHYGIENE UND SILIKOSEFOR-
SCHUNG E. V., DUESSELDORF, ESSEN: GIRADET,
136 - 158 (1974);
MEDIZINISCHES INSTITUT FUER LUFTHYGIENE UND SI-
LIKOSEFORSCHUNG, JAHRESBERICHT 1973, BD. 6.

- 23 HARBARTH, P., ROBOCK, K., KLOSTERKÖETTER, W.:
FLUORESZENZMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN VON
MAKROPHAGEN BEI EINWIRKUNG VON STAEUBEN;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- UND SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 11, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 149 - 152 (1977).

- 24 HARPER, HAROLD A., LOEFFLER, G., PETRIDES, P. E.,
WEISS, L.:
PHYSIOLOGISCHE CHEMIE;
SPRINGER VERLAG, BERLIN, HEIDELBERG, NEW YORK
(1975).

- 25 HILSCHER, B., PASSIA, D., HOFMANN, N.,
HILSCHER, W.:
ENZYM-HISTOCHEM. UNTERSUCHUNGEN MENSCHLICHEN
TESTISGEWEBES FERTILITAETSGESTOERTER PROBANDEN;
ZUCHTHYGIENE, 14. JAHRGANG, HEFT 3, 135 (1979).

- 26 HILSCHER, B., HOFMANN, N., HILSCHER, W.,
KIESEWETTER, D., PASSIA, D.:
KOMBINIERTE QUALITATIV-HISTOLOGISCHE UND ENZYM-
HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN MENSCHLICHEN
TESTISGEWEBES BEI DYSTROPHIE;
FORTSCHRITTE DER FERTILITAETSFORSCHUNG, GROSSE
VERLAG, BERLIN (1980).

- 27 HOFMANN, N., HILSCHER, B., KIESEWETTER, D.,
PASSIA, D., HILSCHER, W.:
KOMBINIERTE QUALITATIV-HISTOLOGISCHE UND ENZYM-
HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN MENSCHLICHEN
TESTISGEWEBES BEI ORCHITIS;
FORTSCHRITTE DER FERTILITAETSFORSCHUNG, GROSSE
VERLAG, BERLIN (1980).

- 28 JANNIGAN, D. T.:
THE EFFECTS OF ALDEHYDS FIXATION ON ACID
PHOSPHATASE ACTIVITY IN TISSUE BLOCK;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 13, 476 - 483 (1965).

- 29 KARLSON, P.:
KURZES LEHRBUCH DER BIOCHEMIE;
THIEME VERLAG, STUTTGART (1974).

- 30 KLOSTERKOEETTER, W., ROBOCK, K.:
ZUR BESTIMMUNG DER DEHYDROGENASE-AKTIVITAET ALS
MASS FUER DIE CYTOPATHOGENE WIRKUNG VON STAEUBEN;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSEBEK.
IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 6, DETMOLD: 51 - 54,
BOESMANN, (1967).

- 31 KLOSTERKOEETTER, W., ET AL.:
ZUR WIRKUNG UND EXPERIMENTELLEN ANWENDUNG VON
POLYVINYLPYRIDIN-N-OXID;
IN: GRUNDLAGEN UEBER DIE PNEUMOKONIOSEN,
EGKS, LUXEMBURG, 213 - 232 (1970).

- 32 LAUFHUETTE, D. W., ROBOCK, K., KLOSTERKOEETTER,
W.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE CYTOTOXISCHE WIRKUNG
VON GRUEBENSTAEUBEN AUS DEM SAARKARBON;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSEBEK.
IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 8, ESSEN: VERLAG
GLUECKAUF, 131 - 141 (1971).

- 33 LOJDA, Z.:
DETECTION OF ACID PHOSPHATASE (CZESCH) PAPER
DELIVERED AT THE 1 ST CONFERENCE OF
CZECHOSLOVAC HISTOCHEMICAL COMMITTEE ON
28 TH. SEPT. 1962.

- 34 LOJDA, Z.:
DISKUSSION ZUR MATERIALFIXATION;
ACTA HISTOCHEM., JENA, SUPPL. IX, 239 (1971).

- 35 LOJDA, Z., GOSSRAU, R., SCHIEBLER, T. H.:
ENZYME HISTOCHEMISTRY, A LABORATORY MANUAL;
SPRINGER VERLAG, BERLIN, HEIDELBERG, NEW YORK,
(1979).

- 36 MANOJLOVIC, N., KRASNAY, M., BECK, E. G.:
DIE AUFNAHME VON POLYVINYLPYRIDIN-N-OXID
DURCH ZELLEN DER LINIE L-929;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSEBEK.
IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 8, ESSEN: VERLAG
GLUECKAUF, 115 - 117 (1971).

- 37 MARTIN, D., WEISS, J., LUPPA, H., HOHEISEL, G.:
EIN BEITRAG ZUR HISTOCHEMISCHEN DARSTELLUNG
DER THIAMINPYROPHOSPHATASE;
ACTA HISTOCHEM. 42, 266 - 272 (1972).

- 38 MEIJER, A. E. F. H., BENSON, D., SCHOLTE, H. R.:
THE INFLUENCE OF FREEZING AND FREEZE-DRYING OF
TISSUE SPECIMENS ON ENZYME ACTIVITY;
HISTOCHEMISTRY 51, 297 - 303 (1977).

- 39 MUENCH, R., BECK, E. G., MANOJLOVIC, N.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE REAKTION IN VITRO
GEZUECHTETER ZELLEN NACH KURZZEITIGER INKU-
BATION MIT SILICIUMDIOXID-STAUB;
BEITRI SILIKOSE-FORSCH. (PNEUMOKON. 23,
175 - 205 (1971).

- 40 NACHLAS, M. M., GOLDSTEIN, T. P., ROSENBLATT,
D. H., KIRSCH, M., SELIGMAN, A. M.:
INFLUENCE OF CHEMICAL STRUCTURE ON THE RATE
OF AZO COUPLING AND ITS SIGNIFICANCE IN
HISTOCHEMICAL METHODOLOGY;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 7, 50 - 65 (1959).

- 41 OGAWA, K., SHINONAGA, Y.:
ROLE OF INTERMEDIATORS IN THE TETRAZOLIUM
HISTOCHEMISTRY;
ACTA ANAT. NIPPON. 36, 550 - 560 (1961).

- 42 PADYKULA, H. A., HERMAN, E.:
FACTORS EFFECTING THE ACTIVITY OF ADENOSINE
TRIPHOSPHATASE AND OTHER PHOSPHATASES AS
MEASURED BY HISTOCHEMICAL TECHNIQUES;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 3, 161 - 169 (1955 A).

- 43 PADYKULA, H. A., HERMAN, E.:
THE SPECIFICITY OF THE HISTOCHEMICAL METHOD
FOR ADENOSINE TRIPHOSPHATASE;
J. HISTOCHEM. CYTOCHEM. 3, 176 - 195 (1955 B).

- 44 PASSIA, D., GOSLAR, H. G., BITSCH, I.:
DAS ENZYMHISTOCHEMISCHE VERHALTEN DES
TANCYCTENEPENDYMS IM III. VENTRIKEL DER RATTE
BEI THIAMINMANGELERNAHRUNG;
ACTA HISTOCHEM. 61, 72 - 83 (1978).

- 45 PASSIA, D., HILSCHER, B., HILSCHER, W., HOFMANN, N.,
HAIDER, S. G.:
HISTOLOGISCHE UND ENZYMHISTOCHEMISCHE UNTER-
SUCHUNG MENSCHLICHER TESTISBIOPSIIEN;
VORTRAG: 75. VERSAMMLUNG DER ANAT. GESELLSCHAFT
IN ANTWERPEN (1980);
VERLAG DER ANAT. GESELLSCHAFT, IM DRUCK.

- 46 PASSIA, D., HILSCHER, B., HOFMANN, N., HILSCHER, W.:
KOMBINIERTE QUANTITATIVE HISTOLOGISCHE UND ENZYM-
HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI MENSCHLICHEM
TESTISGEWEBE BEI VARICOCELE;
FORTSCHRITTE DER FERTILITAETSFORSCHUNG,
VERLAG GROSSE, BERLIN (1980, IM DRUCK).

- 47 PEARSE, A. G. E.:
HISTOCHEMISTRY, THEORETICAL AND APPLIED;
VOL. 1 & 2, 3 RD ED., CHURCHILL LIVINGSTONE,
EDINBURGH AND LONDON (1972).

- 48 REISS, J.:
GRUNDLAGEN UND NEUERE ERGEBNISSE DES HISTO-
CHEMISCHEN NACHWEISES VON DEHYDROGENASEN MIT
TETRAZOLIUMSALZEN;
Z. WISS. MIKROSK. 68, 169 - 189 (1967).

- 49 REISSNER, M. T. R., ROBOCK, K.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE SPEZIFISCHE SCHAEDELICH-
KEIT VON FEINSTAEUBEN AUS DEM RUHRBERGBAU;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSEBEK.
IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 10, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 145 - 154 (1975).

- 50 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE CYTOTOXISCHE WIRKUNG
VON GRUEBENSTAEUBEN AUS ZECHEN DES RUHRGE-
BIETES;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD 7, DETMOLD:
61 - 62, BOESMANN (1969).

- 51 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W., KUECHLER, M.:
UNTERSUCHUNGEN MIT PERITONEALMAKROPHAGEN
UEBER DIE WIRKUNG VON POLYVINYLPYRIDIN-N-OXID;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 7, DETMOLD:
169 - 173 (BOESMANN (1969).

- 52 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W., LATTKE, F.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE AUFNAHME DES FARB-
STOFFES NIGROSIN DURCH MAKROPHAGEN BEIN EIN-
WIRKUNG DES STANDARDQUARZES DQ 12;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 8, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 111 - 113 (1971).

- 53 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W., DELLBRUEGGER,
H.:
UEBER DEN EINFLUSS VON POLYVINYLPYRIDIN-N-OXID
AUF PERITONEALMAKROPHAGEN BEI WINWIRKUNG
VERSCHIEDENER SILICIUMDIOXID-STAEUBE;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 8, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 119 - 124 (1971).

- 54 ROBOCK, K., BECK, E. G., MANOJLIVIC, N.:
DIE SOFORTREAKTION VON MAKROPHAGEN AUF
SILICIUMDIOXID-STAEUBE IN VITRO;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 9, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 91 -98 (1973).

- 55 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE SPEZIFISCHE SCHAEDE-
LICHKEIT VERSCHIEDENER SILICIUMDIOXID- UND
SILIKATSTAEUBE;
STAUB- REINHALT. LUFT 33, 60 - 63 (1973).

- 56 ROBOCK, K.:
DIE WIRKUNG MECHANISCHER, THERMISCHER UND
CHEMISCHER BEHANDLUNGEN VON SILICIUMDIOXID-
UND ASBESTSTAEUBEN AUF DIE CYTOTOXICITAET
UND ELEKTRONENSTRUKTUR;
BEITR. SILIKOSEFORSCH. (PNEUMOKON.) 26,
111 - 262 (1974).

- 57 ROBOCK, K., KLOSTERKOETTER, W.:
UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE CYTOTOXICITAET VON
SILICIUMDIOXIDSTAEUBEN;

- IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 10, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 159 - 162 (1975).
- 58 ROSA, CH. G., TSOU, KWANG-CHUNG:
USE OF TETRAZOLIUM COMPOUNDS IN OXIDATIVE
ENZYME HISTO- AND CYTOCHEMISTRY; NATURE
(LOND.) 192, 990 - 991 (1961).
- 59 ROMEIS, B.:
MIKROSKOPISCHE TECHNIK;
16. AUFL., VERLAG R. OLDENBOURG, MUENCHEN,
WIEN (1968).
- 60 SPANNHOF, L.:
EINFUEHRUNG IN DIE PRAXIS DER HISTOCHEMIE;
VEB FISCHER, JENA (1967).
- 61 STUTTE, H. J.:
HEXAZOTIERTES TRIAMINO-TRITOLYL-METHANCHLORID
(NEUFUCHSIN) ALS KUPPLUNGSSALZ IN DER FERMENT-
HISTOCHEMIE;
HISTOCHEMIE 8, 327 - 331 (1967).
- 62 WEBER, A., HILSCHER, W., SCHLIPKÖTER, H.-W.,
STEIGER, H., GAUSS, G.:
EIN QUANTITATIVER LYMPHKNOTENTEST; UNTERSUCHUN-
GEN AN LYMPHKNOTEN VON WISTAR-RATTEN NACH I. P.
GABE VON QUARZHALTIGEN STAEUBEN UND RUTIL;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 9, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF, 145 - 157 (1973).
- 63 WINCKLER, J.:
ZUM EINFRIEREN VON GEWEBE IN STICKSTOFFGEKUEHLTEM
PROPAN;
HISTOCHEMIE 23, 44 - 50 (1970).
- 64 ZAIDI, S. H., HILSCHER, B., HILSCHER, W.,
BRASSEL, D., GROVER, R.:
VERGLEICHENDE MORPHOMETRISCHE UND AUTORADIO-
GRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN QUARZINDUZIERTER
LAESIONEN BEI NU/NU MAEUSEN UND KONTROLL-
MAEUSEN;
IN: ERGEBN. UNTERS. GEB. STAUB- U. SILIKOSE-
BEK. IM STEINKOHLENBERGBAU, BD. 12, ESSEN:
VERLAG GLUECKAUF (1979).

L e b e n s l a u f

Am 18. Mai 1951 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Josef Blochmann und seiner Ehefrau Helene, geborene Brand, in Unna geboren.

Nachdem meine Eltern ihren Wohnsitz nach Bochum verlegt hatten, besuchte ich dort von Ostern 1957 bis Ostern 1962 die katholische Volksschule und wechselte dann auf das Gymnasium über. Die Reifeprüfung legte ich am Gymnasium der Stadt Essen ab.

An den Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten "Bergmannsheil" Bochum absolvierte ich eine Ausbildung als Medizinisch-Technische Assistentin. Nach bestandenen Staatsexamen arbeitete ich als Medizinisch-Technische Assistentin, zunächst im Krankenhaus Bochum-Linden, dann in der Ärzteschaft Kamen.

Am 1. April 1976 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1978 ab, den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im März 1979. Zur Zeit befinde ich mich im vierten Semester des zweiten klinischen Studienabschnittes.

